



TITLE:

求核触媒を用いる位置選択的C-C結合形成反応の開発並びにC-O結合形成による不斉誘導に関する研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

権藤, 匠洋

CITATION:

権藤, 匠洋. 求核触媒を用いる位置選択的C-C結合形成反応の開発並びにC-O結合形成による不斉誘導に関する研究. 京都大学, 2020, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22394>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2023-03-23に公開; 許諾条件により要約は2021-03-23に公開; 許諾条件により要旨は2020-06-23に公開

京都大学	博 士（薬科学）	氏 名	権藤 匠洋
論文題目	求核触媒を用いる位置選択的C-C結合形成反応の開発並びにC-O結合形成による不斉誘導に関する研究		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>位置選択的反応の化学は複数の反応点を有する基質に対して望みの位置で反応を進行させる手法であり、複雑な分子に対する直接的な分子変換を可能にする手法である。しかし、このような位置選択性の化学は未発達領域の一つとされる。その理由は不斉合成のように特定の官能基の周辺の立体障害を見分けるだけでは不十分であり、複数の類似した官能基のうちある特定の官能基のみで反応を加速的に進行させる必要があるためである。そのためには立体障害によってある一方の官能基を立体保護することでもう一方の反応性を顕在化させる減速性の化学による手法ではなく、適切に設計された触媒による分子認識を駆動力とする加速性の化学を用いた手法がより有効であると考えられる。このような背景のもと、求核触媒を用いた位置選択的C-C結合形成反応の開発並びにC-O結合形成による不斉誘導に関する研究を行った。</p> <p>第一章では序論として位置選択的化学の変遷について記述する。</p> <p>第二章ではBocイミンを用いたγ位選択的vinyllogous <i>aza</i>-Morita-Baylis-Hillman (<i>aza</i>-MBH)反応について記述する。著者の研究室ではこれまでに<i>N</i>-Tsイミンに対して用いる触媒を変更することで<i>aza</i>-MBH反応においてC-C結合形成の位置が変化することを報告している。すなわち過去の報告は触媒制御による位置選択性の変化に関する研究であったが、今回<i>N</i>-Bocイミンを用いることで用いる触媒によらずに基質γ位でC-C結合形成が進行することを見出した。</p> <p>第三章では位置及びエナンチオ選択的vinyllogous <i>aza</i>-MBH反応の開発について述べる。不斉MBH反応はこれまでカルボニルα位でのイミンとの反応に限られていた。今回著者らは、カルボニルγ位での初の位置及びエナンチオ選択的反応を報告する。触媒検討の結果、4-ピロリジノピリジンを母骨格とし、側鎖にL-チロシン誘導体を導入した触媒がイミンとのC-C結合形成の際に高い不斉収率でγ付加体を与えることを見出したので報告する。</p> <p>第四章ではアシル化によるジオール類のPKRについて述べる。PKRは基質の絶対配置に応じてそれぞれ異なる生成物を与える反応である。このようなPKRはエナンチオマーに対して異なる反応を進行させる必要があるため、その難易度は高くアルコールのアシル化によるPKRの報告例は現在においても1例に限られる。また、その報告においてはあらかじめ調整した両論量の擬エナンチオメリックなアシル化剤を必要とされ、触媒的アシル化によるPKRの例は過去に報告例がない。今回著者らは末端1, 3-ジオール基質とした場合、S体の出発原料は第一級水酸基がアシル化を受け、R体は第二級水酸基がアシル化を受けるという触媒による厳密な分子認識機構を受けることで世界初の触媒的PKRを達成した。この結果を受け、本PKRの基質一般性を検証した。さらに反応機構解析を行ったところ、まず第二級水酸基のアシル化が位置及びエナンチオ選択的に進行し、その結果残存したS体の原料が第一級水酸基選択的アシル化を受けることでPKRが進行していることがわかった。また、基質が有する酸性プロトンであるNH₂基のNHをメチル基で保護したところ、PKRが進行しなくなったことから、NH₂基が触媒による分子認識に重要な役割を果たしていることが示唆された。</p> <p>第五章では第三級水酸基の速度論的光学分割について述べる。第三級水酸基のKRは現在においても報告例の乏しい反応の1つである。その理由として、①三級水酸基周りの立体障害に由来する反応剤に対する低反応性、②水酸基に置換した3つの異なる置換基を識別する必要がある点などの理由が挙げられる。それ故、酵素法による報告においても多くの場合で $k_{rel} < 10$ に留まり、高効率なKRの報告は僅かである。また、人工触媒によるアシル化によるKR</p>			

についても 2019 年現在 3 つのグループからの報告に限られており、未開拓領域の一つと言える。このような背景のもと、第三級水酸基の KR を不斉炭素の遠隔位に位置する第一級水酸基のアシル化によって達成できるのではないかと着想した。そこで、先の第四章で用いた基質の第二級水酸基に新たな炭素官能基を導入することで新たに第三級水酸基を構築し、第一級水酸基のアシル化による第三級水酸基の KR の検討を開始した。その結果不斉中心となる水酸基の根元に sp , sp^2 , sp^3 炭素を導入したいずれの場合においても非常に高い効率で KR が進行することを見出した。本法は第一級水酸基のアシル化により第三級水酸基の KR を行った初の例である。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

位置選択的反応は複数の反応点を有する基質に対して望みの位置での反応を進行させる手法で、複雑な分子に対する直接的で選択的な分子変換を可能にする。しかし、そのためには複数の反応性の類似した官能基の内、特定の位置での反応を加速的に進行させる必要があり、不斉合成のように特定の官能基周辺の立体障害を利用した選択性制御では達成困難なため、現代有機化学における未解決課題の一つである。一方、C-O結合形成による不斉誘導として水酸基のアシル化による速度論的分割 (KR) は広範に研究されているが、第3級アルコールのアシル化によるKRの例は限られている。また、単一触媒を用いるジオール類のアシル化によるparallel kinetic resolution (PKR) についてはこれまで報告がない。このような背景のもと、本研究では上記の未解決課題へのアプローチとして、求核触媒を用いた位置選択的C-C結合形成反応の開発、並びにC-O結合形成に伴う不斉誘導に関する下記研究に取り組んだ。

第二章ではBocイミンを用いた γ 位選択的 vinyllogous aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応の開発を行った。著者の研究室ではこれまでにN-Tsイミンを用いる位置選択的なvinyllogous aza-MBHに取り組み、DABCO触媒では α 位選択的に、またDMAP触媒では γ 位選択的にC-C結合形成の位置を制御できることを報告している。今回、N-Bocイミンを用いることにより、用いる触媒によらずに γ 位選択的なC-C結合形成が進行することを見出した。

第三章では位置及びエナンチオ選択的 vinyllogous aza-MBH反応の開発を行った。不斉MBH反応はこれまでカルボニル α 位でのイミンとの反応に限られていた。今回著者は、ジェノンとN-Tsイミンとのvinyllogous aza-MBH反応を、4-ピロリジノピリジンを母骨格とし触媒側鎖にL-チロシン誘導体を導入した触媒を用い、 γ 付加体を最高92% eeで与える反応系を見出した。これは γ 位選択的なエナンチオ選択的vinyllogous aza-MBH反応の初の例である。

第四章では、単一の触媒を用いたアシル化によるジオール類のPKRを行った。PKRでは、ラセミ体基質の両エナンチオマーのそれぞれ絶対配置に対応して、異なる反応経路で進行させる必要がある。汎用されるKRでは、ラセミ体基質のそれぞれのエナンチオマーとキラル触媒の反応性がmatchかmismatchかで、KRが成立する。これに対し、PKRではラセミ体基質の両方のエナンチオマーに対し、単一のキラリティーを持つ触媒が共にmatchの反応性を示す必要があるため、その難易度はKRに比べて格段に高い。事実、アルコールのアシル化によるPKRの報告例は現在においても1例に限られ、この場合も、予め調整した化学両論量の擬エナンチオメリックなアシル化剤を必要とし、触媒的アシル化によるPKRは過去に報告例がない。今回著者は種々のラセミ体1,3-ジオール基質とし、S体の基質は第一級水酸基がアシル化を受け、R体は第二級水酸基がアシル化を受ける世界初の触媒的PKRを達成した。本触媒的PKRは基質適用範囲も広く、高いエナンチオ選択性で進行する。

第五章では第三級アルコールの速度論的光学分割を行った。第三級アルコールのKRは、第三級水酸基周辺の立体障害に由来する低反応性や、水酸基に置換した水素以外の異なる3つの置換基を識別する困難さなどの理由から未開拓領域の一つで、酵素法による報告例においても多くの場合でs値 (KRのエナンチオ選択性) は10以下に留まっており、高効率KRの報告例は僅かである。一方、人工触媒を用いるアシル化による第三級アルコールのKRについても2019年現在3例に限られている。筆者は第三級アルコールのKRを、第三級水酸基の置換した不斉炭素から遠隔位に位置する第一級水酸基のアシル化によって達成した。この不斉中心にsp, sp², sp³ 炭素を導入した種々の基質においても高い効率でKRが進行した。本法は第一級水酸基のアシル化により第三級水酸基のKRを行った初の例である。

以上のように本研究では、不斉合成研究での未解決課題に取り組み、独創的な成果を挙げており、本論文は有機合成化学に関する重要な知見を提供するものである。

よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和2年2月20日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(令和5年3月22日までの間) 当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日：令和 2 年 6 月 23 日以降